

3/4

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 9 月 23 日 (23.09.2004)

PCT

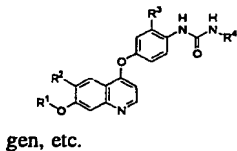
(10) 国際公開番号
WO 2004/080462 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/47, A61P 35/00, 3/04, 37/08, 11/06, 43/00, C12N 9/99 // C07D 215/48
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/003087
- (22) 国際出願日: 2004 年 3 月 10 日 (10.03.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-062823 2003 年 3 月 10 日 (10.03.2003) JP
特願2003-302803 2003 年 8 月 27 日 (27.08.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 山本 裕之 (YAMAMOTO, Yuji) [JP/JP]; 〒3050061 茨城県つくば市稲荷前9-7-210 Ibaraki (JP). 渡辺 達夫 (WATANABE, Tatsuo) [JP/JP]; 〒2701323 千葉県印西市木下東4丁目14-9 Chiba (JP). 岡田 雅之 (OKADA, Masayuki) [JP/JP]; 〒3050035 茨城県つくば市松代四丁目6-18 Ibaraki (JP). 鶴岡 明彦 (TSURUOKA, Akihiko) [JP/JP]; 〒3050031 茨城県つくば市吾妻3丁目19-1, 2-203 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目10番6号 銀座ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,

(続葉有)

(54) Title: c-Kit KINASE INHIBITOR

(54) 発明の名称: c-Kitキナーゼ阻害剤



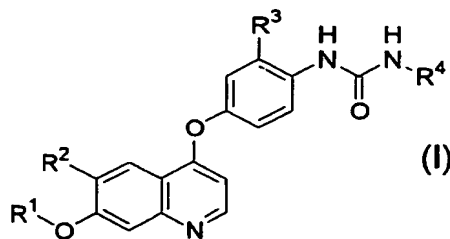
(I)

(57) Abstract: It is found out that a compound represented by the following general formula I shows a potent c-Kit kinase inhibitory activity and suppresses the proliferation of cancer cells activated by c-Kit kinase both *in vitro* and *in vivo*. Thus, a novel anticancer agent showing a c-Kit kinase inhibitory activity is found out. General formula I: (I) wherein R¹ represents methyl, etc.; R² represents cyano, etc.; R³ represents hydrogen, etc.; and R⁴ represents hydro-

(57) 要約:

下記一般式 I で表される化合物が強い c-Kit キナーゼ阻害活性を示し、*in vitro* 及び *in vivo* で c-Kit キナーゼが活性化した癌細胞の増殖を抑制することが見出された。c-Kit キナーゼ阻害活性を示す新たな抗癌剤が見出された。

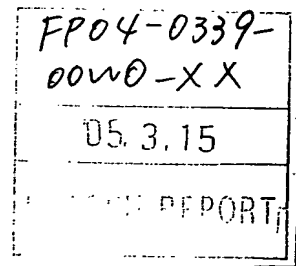
一般式 I :



[式 I 中、R¹はメチル基等を、R²はシアノ基等を、R³は水素原子等を、R⁴は水素原子等を、それぞれ意味する。]

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/080462 A1





BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

c-Kit キナーゼ阻害剤

技術分野

5 【0001】 本発明は、c-Kit キナーゼ阻害剤、及び c-Kit キナーゼ阻害剤を有効成分とする c-Kit キナーゼの過剰な活性化により引き起こされた疾患の治療剤に関する。

背景技術

10 【0002】 受容体型チロシンキナーゼによる細胞内情報伝達は、細胞増殖、分化および代謝に寄与し、その結果、癌を始めとした種々の疾患の原因となっている (Kolibaba K. S. et al., B.B.A. 1333, F217-F248, 1997 ; Sheijen B. et al., Oncogene 21, 3314-3333, 2002)。

15 【0003】 受容体型チロシンキナーゼの一つである c-Kit キナーゼは、それに対する特異的なリガンドである SCF (Stem cell factor) と結合することにより、それ自身の 2 量体化に引き続きキナーゼ活性が活性化され、その結果細胞内に存在する種々の c-Kit キナーゼの基質がリン酸化を受けることが知られている (Blume-Jensen P. et al., EMBO J. 10, 4121-4128, 1991 ; Lev S. et al., EMBO J., 10, 647-654, 1991)。

20 【0004】 C-Kit キナーゼの異常な活性化は、ある種 (例を下記に記載) の癌細胞で増殖シグナルとなって癌化や悪性化の原因になっていると考えられている。

25 【0005】 (1) 急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) : 多くの (60-80%) 急性骨髄性白血病の患者で c-Kit キナーゼの発現が見られ、それらの患者由来の芽球の増殖が SCF 刺激で促進された。更に、13/18 例の患者において、SCF 刺激無しで c-Kit キナーゼの活性化が見られ、これらの患者では c-Kit キナーゼに活性化変異が生じていると考えられた (Lev S. et al., EMBO J., 10, 647-654, 1991 ; Wang C. et al. Leukemia 3, 699-702, 1989 ;

Kanakura Y. et al. Leuk. Lymph. 10, 35-41, 1993 ; Ikeda H. et al. Blood, 78, 2962- 2968, 1991 ; Ikeda H. et al. Exp. Hematol. 21, 1686-1694, 1993) 。

【0006】 (2) 肥満細胞性白血病 (mast cell leukemia) : 肥満細胞症患者が発症する肥満細胞性白血病の細胞株において c-Kit キナーゼの活性化変異の存在が報告されている (Furitsu T. et al., J. Clin. Invest., 92, 1736-1744, 1993) 。

【0007】 (3) 小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma, SCLC) : SCLC の70%以上の細胞株で c-Kit キナーゼの高発現が見られた。一方、非小細胞肺癌 (Non-small cell lung carcinoma) の細胞株では c-Kit キナーゼの発現量は少ないか検出限界以下であった。また小細胞肺癌の細胞株ではリガンドである SCF も発現しており、オートクラインで増殖が促進されている可能性が示唆された (Hibi K. et al., Oncogene, 6, 2291-2296, 1991 ; Sekido Y. et al., Cancer Res., 51, 2416-2419, 1991) 。

【0008】 (4) GIST (gastrointestinal stromal tumors) : GIST は c-Kit キナーゼを発現している消化管に発生する間質系癌と定義される。GIST では約半数で活性化変異が見られ、この変異は悪性度の高い GIST においてより高頻度に存在しており、予後因子となる可能性が示唆されている (Lasota J. et al., Am. J. Pathol., 157, 1091-1095, 2000 ; Taniguchi M. et al., Cancer Res., 59, 4297-4300, 1999) 。

【0009】 (5) 睾丸腫瘍 (testicular cancer) : 睾丸腫瘍は、前癌病変と考えられる carcinoma in situ (CIS) が進行して seminoma と non-seminoma と呼ばれる腫瘍になる。C-Kit キナーゼは、CIS と seminoma における高発現が報告されている (Strohmeyer T. et al., Cancer Res., 51, 1811-1816, 1991) 。更に近年、seminoma において活性化変異を起こした c-Kit キナーゼの発現が報告されている (Tian Q., et al. Am. J. Pathol., 154, 1643-1647,

1999)。

【0010】 (6) 卵巣癌 (ovarian cancer) : 正常の卵巣上皮では SCF が発現しているだけで c-Kit キナーゼの発現が見られないが、癌化初期で良性の卵巣癌では c-Kit キナーゼおよび SCF の両方が発現し、更に悪性化した卵巣癌では逆に c-Kit キナーゼの発現が低下する事が報告されている。この結果より、c-Kit キナーゼが卵巣癌の発生に重要な役割を果たしていることが示唆された (Tonary A.T., Int. J. Cancer, 89, 242-250, 2000)。

【0011】 (7) 乳癌 (breast cancer) : 乳癌は周囲の正常組織に比べ c-Kit キナーゼの発現が低下するという報告が有る (Natali P. et al., Int. J. Cancer, 52, 713-717, 1992) が、その後の研究で乳癌では正常組織で検出されなかった c-Kit キナーゼの発現が見られ、更に SCF の発現も検出され、オートクライン刺激で増殖が促進されている事が示唆された (Hines S.J. et al., Cell Growth & Differentiation, 6, 769-779, 1995)。

【0012】 (8) 脳腫瘍 (brain cancer) : 脳腫瘍の中で最も悪性度の高い神経膠芽腫 (glioblastoma) の細胞株および組織において c-Kit キナーゼの発現が見られ、c-Kit キナーゼを発現する神経膠芽腫の細胞株が SCF 刺激により増殖が促進されたことが報告されている (Berdel W.E. et al., Cancer Res., 52, 3498-3502, 1992)。

【0013】 (9) 神経芽細胞腫 (neuroblastoma) : 子供に発生する癌として有名な神経芽細胞腫の細胞株および組織標本において、SCF と c-Kit キナーゼが共に発現している例が多く、抗 c-Kit キナーゼ抗体により神経芽細胞腫の細胞株の増殖が抑制され、オートクラインにより増殖が促進されている事が報告されている (Cohen P.S., Blood, 84, 3465-3472, 1994)。

【0014】 (10) 大腸癌 (colorectal cancer) : c-Kit キナーゼとそのリガンドである SCF は大腸癌組織における共発現が見られたのに対し正常粘膜組織では両者の発現が見られなかった。また大腸癌細胞株は SCF 刺激により増

殖が促進された。(Bellone G., et al. J. Cell. Physiol., 172, 1-11, 1997)。

【0015】 また、SCF 刺激による c-Kit キナーゼの活性化が肥満細胞の増殖と分化に必須である事が報告されている (Hamel et al., J. Neuro-Onc., 35, 327-333, 1997 ; Kitamura et al., Int. Arch. Aller. Immunol., 107, 54-56, 1995)。従って、c-Kit キナーゼの過剰な活性化は、肥満細胞の過剰によって引き起こされる肥満細胞症、喘息、慢性鼻炎などの免疫異常の原因となっていると考えられている。

【0016】 (1) 肥満細胞症 (Mastocytosis) : 肥満細胞の過剰増殖によって特徴付けられる色々な状態の病態の総称である。(Metcalf, J. Invest. Derm., 93, 2S-4S, 1991 ; Golkar et al., Lancet, 349, 1379-1385, 1997)。肥満細胞症患者では、1) c-Kit キナーゼの過剰発現 (Nagata et al., Mastocytosis Leuk., 12, 175-181, 1998)、2) 可溶性 SCF 量の増加 (Longley et al., New Engl. J. Med., 328, 1302-1307, 1993)、3) c-Kit キナーゼの活性化変異 (Nagata et al. Mastocytosis Leuk., 12, 175-181, 1998 ; Longley et al., Nat. Gen., 12, 312-314, 1996) などが報告されており、これらが c-Kit キナーゼを過剰に活性化して肥満細胞症を引き起こすと考えられている。

【0017】 (2) アレルギー、喘息 : 肥満細胞と好酸球は炎症、アレルギー、喘息などの発症において重要な細胞である (Thomas et al. Gen. Pharmacol., 27, 593-597, 1996 ; Metcalfe et al. Physiol. Rev., 77, 1033-1079, 1997)。この事は慢性鼻炎やアレルギーに伴う炎症に対して現在最も効果が有るとされているコルチコステロイドが、循環および浸潤する肥満細胞と好酸球の数を減少させるという報告からも示唆される (Naclerio et al., JAMA, 278, 1842-1848, 1997 ; Meltzer, Aller. 52, 33-40, 1997)。SCF 刺激に伴う c-Kit キナーゼの活性化は、肥満細胞の分化、生存、増殖に必須であるだけでなく、

mast cell からの種々の因子の誘導を促進し、これらの因子が好酸球の分化、生存、浸潤性に重要な機能を果たしている事が報告されている (Okayama et al., Int. Arch. Aller. Immunol., 114, 75-77, 1997 ; Okayama et al., Eur. J. Immunol., 28, 708-715, 1998 ; Metcalf et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 95, 6408-6421, 1998 ; Kay et al., Int. Arch. Aller. Immunol., 113, 196-199, 1997 ; Hogaboam et al. J. Immunol. 160, 6166-6171, 1998 ; Luckas et al. J. Immunol. 156, 3945-3951, 1996)。従って c-Kit キナーゼの阻害により喘息、アレルギーなどの患者において、活性化した肥満細胞と好酸球を阻害できると考えられる。

【0018】 以上に述べた通り、c-Kit キナーゼは幾つかの癌の発生や悪性化や、肥満細胞の過剰が原因と考えられる疾患に密接に関係していると考えられ、その阻害剤は、これら疾患の治療剤として有用であると考えられた。

発明の開示

【0019】 本発明の課題は、c-Kit キナーゼ阻害活性を示す新たな化合物を見出し、c-Kit キナーゼが原因となっている疾患の治療剤を開発することにある。

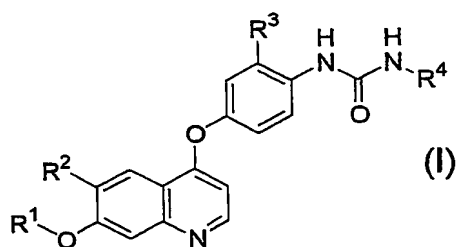
【0020】 c-Kit キナーゼ阻害作用を示す化合物として、これまでにインドリン骨格を有する化合物が、報告されている (WO 01/45689)。また、キナゾリン骨格を有する化合物の c-Kit キナーゼ阻害作用が報告され (WO 01/47890)、類縁の化合物 (KRN633) も c-Kit キナーゼ阻害作用を持つことが報告されている (久保和生ら、第 22 回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集 p275-277, 2P-320, 2002)。また最近、c-Kit 阻害に基づいた GIST に対する治療剤としてグリーベック (STI571) が米国、欧州および日本で承認された (Drugs, 63: 513-22, 2003)。

【0021】 我々は、下記一般式 I で表される化合物が VEGF 受容体の kinase 活性を抑制し、VEGF, FGF2, HGF 刺激による内皮細胞の管腔形成を阻害することを報告した (WO 02/32872)。そして、下記一般式 I で表される化合物が VEGF

kinase のみならず、c-Kit キナーゼに対し強い阻害作用を有する事を見出し、更に c-Kit キナーゼを発現する癌細胞に対して増殖を抑制する活性を有することを見出した。

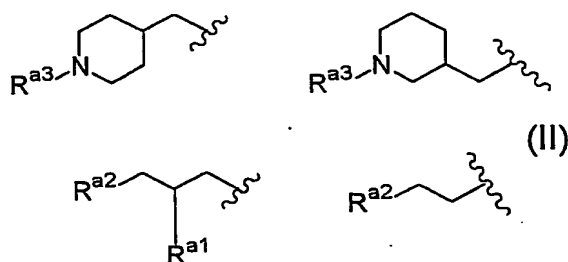
【0022】 すなわち本発明は、以下に関する。

5 1. 一般式 I :



〔式 I 中、

R¹はメチル基、2-メトキシエチル基または式 I I :



10 (式 I I 中、R^{a3}はメチル基、シクロプロピルメチル基またはシアノメチル基を意味する；R^{a1}は水素原子、フッ素原子または水酸基を意味する；R^{a2}は、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルフォリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) の何れかで表される基を意味する；

15 R²はシアノ基または式-CONHR^{a4} (式中、R^{a4}は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基またはC₃₋₈シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

R³は水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、塩素原子またはフッ素原子

を意味する；

R⁴は水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、シクロプロピル基、2-チアゾリル基または4-フルオロフェニル基を意味する。] で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする c-Kit キナーゼ阻害剤。

- 5 2. R¹がメチル基である、1記載の c-Kit キナーゼ阻害剤。
3. R⁴がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である1または2記載の c-Kit キナーゼ阻害剤。
4. R³が水素原子、塩素原子またはフッ素原子である1～3いずれか1に記載の c-Kit キナーゼ阻害剤。
- 10 5. R²が式-CONHR^{a4} (式中、R^{a4}は水素原子またはメトキシ基を意味する。) で表される基である、1～4いずれか1に記載の c-Kit キナーゼ阻害剤。
6. 一般式 I で表される化合物が、
- 15 (1) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
- 20 (2) 4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
- 20 (3) N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル) アミノ) フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドおよび
- 20 (4) N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル) アミノ) フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド
- 25 7. 1～6いずれか1に記載の c-Kit キナーゼ阻害剤を有効成分とする、c-Kit キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Kit キナーゼを発現する癌を治療

する抗癌剤。

8. c-Kit キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Kit キナーゼを発現する癌が、急性骨髄性白血病、肥満細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、睾丸腫瘍、卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、神経芽細胞腫または大腸癌である 7 に記載の抗癌剤。

5 9. c-Kit キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Kit キナーゼを発現する癌が、急性骨髄性白血病、小細胞肺癌または GIST である 7 に記載の抗癌剤。

10. 患者から取り出した癌細胞が c-Kit キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Kit キナーゼを発現することを確認した後に投与することの特徴とする、7～9 いずれか 1 に記載の抗癌剤。

10 11. 1～6 いずれか 1 に記載の c-Kit キナーゼ阻害剤を有効成分とする、肥満細胞症、アレルギーまたは喘息の治療剤。

12. c-Kit キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Kit キナーゼを発現する癌を治療する抗癌剤の製造のための、1～6 いずれか 1 に記載の c-Kit キナーゼ阻害剤の使用。

15 13. c-Kit キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Kit キナーゼを発現する癌が、急性骨髄性白血病、肥満細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、睾丸腫瘍、卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、神経芽細胞腫または大腸癌である、12 に記載の使用。

14. c-Kit キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Kit キナーゼを発現する癌が、急性骨髄性白血病、小細胞肺癌または GIST である、12 に記載の使用。

20 15. 肥満細胞症、アレルギーまたは喘息の治療剤の製造のための、1～6 いずれか 1 に記載の c-Kit キナーゼ阻害剤の使用。

【0023】 強い c-Kit キナーゼ阻害活性を示す化合物が見出され、c-Kit キナーゼの活性化が原因と考えられる、ある種の癌の癌化や悪性化を抑制する治療剤、あるいは c-Kit キナーゼが原因と考えられる Mastocytosis、アレルギー、喘息などの疾患に対する治療剤が可能となった。

図面の簡単な説明

【0024】 図1は、SCF 刺激によるリン酸化 c-Kit キナーゼのイムノプロットの結果を示した図である。

【0025】 図2は、H562 をヌードマウスに移植した場合の、移植後の日数と主要体積の関係を示したグラフである。

- 5 【0026】 図3は、H562 をヌードマウスに移植した場合の、リン酸化 c-Kit キナーゼ、c-Kit キナーゼおよび β -アクチンのイムノプロットの結果を示した図である。

発明を実施するための最良の形態

【0027】 以下に本発明の実施の形態について説明する。

- 10 【0028】 本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの総ての異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではない。また、本発明化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けてなお所望の活性を示す化合物をも包含し、さらに本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。さらに、水をはじめとする溶媒和物も本発明に含まれる。
- 15

- 20 【0029】 本明細書中において「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、*i*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、
- 25

3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などが挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基であり、より好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、さらに好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基であり、もつとも好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基である。

【0030】 本明細書中において「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、炭素数3～8の環状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。好ましくはシクロプロピル基である。

【0031】 本明細書中において「C₁₋₆アルコキシ基」とは、酸素原子に前記「C₁₋₆アルキル基」が結合した置換基を意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、

i-ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基などが挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基であり、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、さらに好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、もっとも好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基である。

【0032】 本明細書中において「C₃₋₈シクロアルコキシ基」とは、炭素数3~8の環状のアルコキシ基を意味し、具体的には例えば、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基が挙げられる。好ましくはシクロプロポキシ基である。

【0033】 本発明にかかる一般式Iで表される化合物は、WO 02/32872 に記

載の方法によって製造することができる。

【0034】 本明細書中において「薬理学的に許容できる塩」としては、特に種類は限定されないが、たとえば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼン
5 スルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン
10 塩、トリス（ヒドロキシメチルアミノ）メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げるこ
る。

【0035】 本発明に係る医薬の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類などにより異なるが、通常成人1日当たり $100\mu\text{g}$ ~ 10g であり、1~数回に分けて投与される。

【0036】 本発明に係る医薬の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口または非経口的に投与することができる。

【0037】 これら製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤など、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

【0038】 これらの成分としては例えば、動植物油（大豆油、牛脂、合成グリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなど）、エステル油（ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル
25

など)、高級アルコール(セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど)、シリコン樹脂、シリコン油、界面活性剤(ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーなど)、水溶性高分子(ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど)、アルコール(エタノール、イソプロパノールなど)、多価アルコール(グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど)、糖(グルコース、ショ糖など)、無機粉体(無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなど)、精製水などが挙げられる。pH調製のためには無機酸(塩酸、りん酸など)、無機酸のアルカリ金属塩(りん酸ナトリウムなど)、無機塩基(水酸化ナトリウムなど)、有機酸(低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など)、有機酸のアルカリ金属塩(クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど)、有機塩基(アルギニン、エタノールアミンなど)などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

[実施例]

【0039】 以下に、具体的な例をもって本発明を示すが、本発明はこれに限られるものではない。

20 【0040】 [実施例1] SCF 刺激の細胞増殖に対する影響

【0041】 c-Kit キナーゼを発現している小細胞肺癌細胞株 H526 (ATCC より購入、CRL-5811) の増殖に対する下記の化合物 1、化合物 2、化合物 3 および化合物 4 の影響を調べた。

化合物 1 : 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

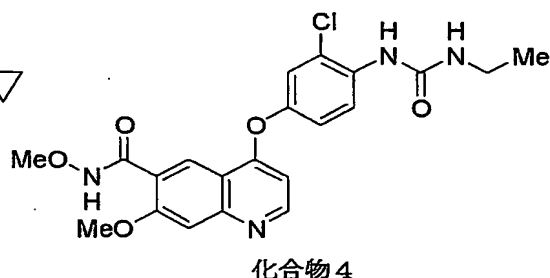
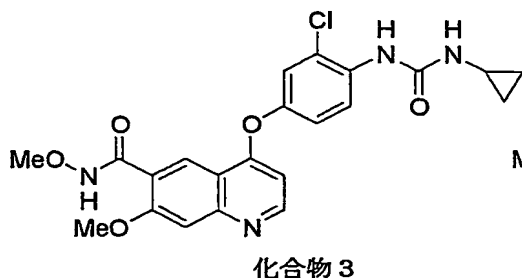
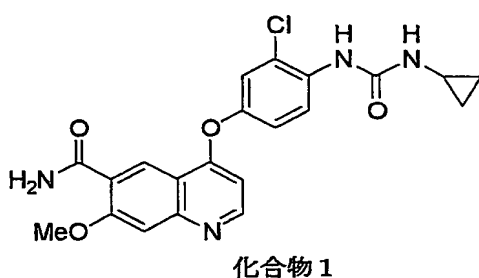
化合物 2 : 4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

シ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

化合物 3 : N 6—メトキシ—4— (3—クロロ—4— ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

5 化合物 4 : N 6—メトキシ—4— (3—クロロ—4— ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

【0042】 化合物 1～4 の構造式を以下に示す。



【0043】 化合物 1 は WO 02/32872 の実施例 368 に記載の方法に従って製造した。化合物 2 は WO 02/32872 の実施例 583 に記載の方法に従って製造した。化合物 3 は WO 02/32872 の実施例 417 に記載の方法に従って製造した。化合物 4 は WO 02/32872 の実施例 702 に記載の方法に従って製造した。

【0044】 H526 は、10% FCS (Cell Culture Technologies 社より購入) を含む RPMI1640 培地 (日水製薬株式会社製) で 5% CO₂ インキュベーター (37℃) で培養した。培養後、H526 細胞を PBS で 3 回洗浄し、0.1% BSA (Sigma 社製) を含む RPMI1640 培地 (以下、BSA-RPMI1640) で 1.0 x 10⁵ cells/ml に

懸濁し、この細胞懸濁液を 50 μ l づつ丸底 96 ウェルプレートに播種して、5% CO₂ インキュベーター (37℃) で一晚培養した。一晚培養後、200 ng/ml SCF (R & D 社製) を含む BSA-RPMI1640 50 μ l、及び希釈した被検物質を含む BSA-RPMI1640 100 μ l を添加した。

- 5 【0045】 被検物質添加開始日より 7 日目に、Cell Counting Kit-8 (同仁化学研究所製) 20 μ l を加え、5% CO₂ インキュベーター (37℃) で約 2 時間培養した。発色後、測定波長 450 nm、対照波長 660 nm で各ウェルの吸光度をプレートリーダー MTP-32 (コロナ電気社製) を用いて測定した。各ウェルの吸光度を SCF を添加していないウェルの吸光度で引き、被検物質を添加していない
- 10 ウェルの吸光度に対する、被検物質を添加したウェルの吸光度の比を求め、この比の値から細胞増殖を 50 % 阻害するのに必要な被検物質の濃度 (IC₅₀) を求めた。

- 【0046】 その結果下表に示す通り、化合物 1、化合物 2、化合物 3 及び化合物 4 は、SCF で刺激される細胞増殖を抑制し、c-Kit キナーゼ阻害活性を有していると考えられた。また、久保和生ら、第 22 回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集 p275-277, 2P-320, 2002 に記載の化合物 KRN633 の IC₅₀ は 301 nM で、化合物 1、化合物 2、化合物 3 及び化合物 4 と比較して、弱い活性しか示さなかった。また、c-Kit キナーゼ阻害剤として知られる STI571 の IC₅₀ は 190 nM であった。
- 15

【0047】

- 20 [表 1]

化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物 1	9.36
化合物 2	12.8
化合物 3	21.4
化合物 4	56.3

- 【0048】 [実施例 2] SCF 刺激による c-Kit キナーゼリン酸化に対する化合物 1 の影響

【0049】 c-Kit キナーゼ発現小細胞肺癌細胞株 H526 細胞 c-Kit キナーゼ分子の、SCF 刺激によるリン酸化に対する化合物 1 の影響を調べた。

【0050】 H526 は、10% FCS を含む RPMI1640 培地で 5% CO₂ インキュベーター（37℃）で培養した。培養後、H526 細胞を PBS で 3 回洗浄し、BSA-RPMI1640 で 5.0×10⁵ cells/ml に懸濁し、この細胞懸濁液を 1 ml ずつ 24 ウェルプレートに播種して、5% CO₂ インキュベーター（37℃）で 6 時間培養した。

6 時間培養後、希釈した被検物質を含む BSA-RPMI1640 1 ml を添加し 5% CO₂ インキュベーター（37℃）で 1 時間培養した後、10 μg/ml SCF（R & D 社製）10 μl を添加して、5% CO₂ インキュベーター（37℃）で更に 5 分間培養した。

5 分間培養後、PBS で洗浄し、SDS サンプルローディングバッファー 100 μl を添加して cell lysate サンプルを調整し、94℃・10 分間熱処理を行った後 20℃で凍結保存した。

【0051】 その後、cell lysate サンプル 20 μl を 4-20% gradient polyacrylamide gel（第一化学薬品株式会社製）で電気泳動を行った。泳動後、PVDF membrane（Amersham pharmacia biotech 社製）に 3 時間でトランスファーし、トランスファーしたメンブレンを、1 次抗体として phospho-c-kit（Tyr719）antibody（Cell Signaling 社製）、2 次抗体として anti-rabbit IgG, HRP-linked antibody（Cell Signaling 社製）を用いてイムノブロットを行った。メンブレンを洗浄後、Super Signal（PIERCE 社製）で発色させた。

【0052】 その結果、図 1 に示す通り、SCF 非存在下では c-Kit キナーゼはリン酸化されず（一番左のレーン）、SCF の存在下で起こる c-Kit キナーゼのリン酸化は、化合物 1 の添加により濃度依存的に抑制された。c-Kit キナーゼ阻害剤として知られる STI571 のリン酸化阻害活性は化合物 1 の約 1/10 であった。

【0053】 [実施例 3] ヌードマウスに移植した H562 腫瘍増殖に対する化合物 1 の影響

【0054】 H526 は、10% FCS を含む RPMI1640 培地で 5% CO₂ インキュベータ

ー（37℃）で培養した。培養液を回収後、PBSで2回洗浄し、PBSで 5.0×10^7 cells/mlに懸濁した。この細胞懸濁液を6週齢の雌 Balb/c nu/nu mice（チャールズリバー社より購入）の右脇腹皮下部に0.1 mlで移植した。移植後、腫瘍体積が約150 mm³になった時点から、被検物質の投与を開始し、1日2回、14日間の経口投与を行った。被検物質は0.1 ml/10 g 体重の投与量になるように、0.5%メチルセルロース（和光純薬工業株式会社製）溶液に懸濁した。

【0055】 投与期間中に、1週間に2回、腫瘍体積をキャリパーで測定した。腫瘍体積はキャリパーで腫瘍の長径と短径を測定し、 $1/2 \times \text{長径} \times \text{短径} \times \text{短径}$ で計算した。なお、実験はビークルコントロール群（溶媒投与群）を10匹、被検物質投与群を1群5匹で行った。

【0056】 その結果、図2に示す通り、化合物1は用量依存的にヌードマウスに移植したH526腫瘍の増殖を抑制した。また、c-Kit キナーゼ阻害剤として知られるSTI571は160 mg/kgの投与においても殆ど抗腫瘍効果を示さなかった。

【0057】 [実施例4]ヌードマウスに移植したH526腫瘍増殖のc-Kit リン酸化に対する化合物1の影響

【0058】 5.0×10^7 cells/mlの濃度に調製したH526の細胞懸濁液0.1 mlを、6週齢の雌 Balb/c nu/nu mice（チャールズリバー社より購入）の右脇腹皮下部に移植した後、腫瘍体積が300～1000 mm³になった時点で、ビークルコントロール群（溶媒投与群）と被検物質投与群に分けて被検物質の投与を行った。摘出した腫瘍を cell lysate buffer (50 mM HEPES (pH7.4), 150 mM NaCl, 10% glycerol, 1% Triton X-100, 1.5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 100 mM NaF, 1 mM PMSF, 10 μg/ml aprotinin, 50 μg/ml leupeptin, 1 μg/ml pepstatin A, 1 mM Na₃VO₄, 25 mM β-glycerophosphate, phosphatase inhibitor cocktail II) に入れてホモジナイズした。遠心した後上清をタンパク定量し、3×SDS サンプルローディングバッファーを添加して cell lysate サンプルを作った。その後、cell lysate サンプルを94℃・10分間熱処理をし、-20℃で凍結保存した。

【0059】 その後、タンパク量として 30 μ g 相当の cell lysate サンプルを 4-20% gradient polyacrylamide gel (第一化学薬品株式会社製) で電気泳動を行った。泳動後、PVDF membrane (Amersham pharmacia biotech 社製) に 3 時間でトランスファーした。リン酸化 c-Kit、c-Kit 及び β アクチンを定量するために、それぞれ、phospho-c-kit (Tyr719) antibody (Cell Signaling 社製)、抗 c-Kit 抗体 (Cell Signaling 社製) 及び抗 β アクチン抗体 (Sigma 社製) を 1 次抗体として用い、anti-rabbit IgG, HRP-linked antibody (Cell Signaling 社製) を 2 次抗体として用いてイムノブロットを行った。メンブレンを洗浄後、Super Signal (PIERCE 社製) で発色させた。

【0060】 その結果、図 3 に示すように、化合物 1 は 30, 100 mg/kg 投与で腫瘍組織におけるリン酸化 c-Kit の量を減少させたが、c-Kit 及び β アクチンの量は変化させなかった。化合物 1 が 30, 100 mg/kg 投与で完全なリン酸化の抑制を示したのに対し、c-Kit キナーゼ阻害剤として知られる STI571 は 160 mg/kg でも部分的な抑制しか示さなかった。

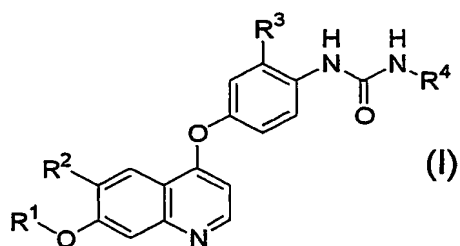
【0061】 このことから、化合物 1 は c-Kit の in vivo でのリン酸化を抑制することが示され、化合物 1 は in vivo においても c-Kit キナーゼの活性を抑制し、抗腫瘍活性を示していることが確認された。

産業上の利用可能性

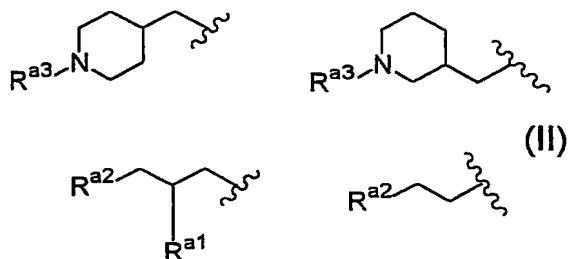
【0062】 一般式 I で表される化合物が強い c-Kit キナーゼ阻害活性を示し、in vitro 及び in vivo で、c-Kit キナーゼが活性化した癌細胞の増殖を抑制することが見出された。したがって、一般式 I で表される化合物は、c-Kit キナーゼの活性化により悪性化した癌に対する抗癌剤として利用可能であることが明らかとなった。また、一般式 I で表される化合物を有効成分として含有する c-Kit キナーゼ阻害剤は、c-Kit キナーゼが原因と考えられる Mastocytosis、アレルギー、喘息などの疾患に対する治療剤としても有効であることが示唆される。

請求の範囲

1. 一般式 I :



〔式 I 中、

5 R^1 はメチル基、2-メトキシエチル基または式 I I :

(式 I I 中、 R^{a3} はメチル基、シクロプロピルメチル基またはシアノメチル基を意味する； R^{a1} は水素原子、フッ素原子または水酸基を意味する； R^{a2} は、1-ピロリジニル基、1-ピペリル基、4-モルフォリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) の何れかで表される基を意味する；

R^2 はシアノ基または式 $-CONHR^{a4}$ (式中、 R^{a4} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

15 R^3 は水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、塩素原子またはフッ素原子を意味する；

R^4 は水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、シクロプロピル基、2-チアゾリル基または4-フルオロフェニル基を意味する。) で表される化合物

もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする c-Kit キナーゼ阻害剤。

2. R^1 がメチル基である、請求項1記載の c-Kit キナーゼ阻害剤。

3. R^4 がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である請求項1または2記載の c-Kit キナーゼ阻害剤。

5 4. R^3 が水素原子、塩素原子またはフッ素原子である請求項1～3いずれか1項に記載の c-Kit キナーゼ阻害剤。

5. R^2 が式 $-\text{CONHR}^{a4}$ (式中、 R^{a4} は水素原子またはメトキシ基を意味する。) で表される基である、請求項1～4いずれか1項に記載の c-Kit キナーゼ阻害剤。

10 6. 一般式Iで表される化合物が、

(1) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

(2) 4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

15 (3) N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドおよび

(4) N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

20 からなる群から選ばれるいずれか1の化合物である、請求項1～5いずれか1項に記載の c-Kit キナーゼ阻害剤。

7. 請求項1～6いずれか1項に記載の c-Kit キナーゼ阻害剤を有効成分とする、c-Kit キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Kit キナーゼを発現する癌を治療する抗癌剤。

25 8. c-Kit キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Kit キナーゼを発現する癌が、急性骨髄性白血病、肥満細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、睾丸腫瘍、

卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、神経芽細胞腫または大腸癌である請求項 7 に記載の抗癌剤。

9. c-Kit キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Kit キナーゼを発現する癌が、急性骨髄性白血病、小細胞肺癌または GIST である請求項 7 に記載の抗癌剤。

10. 患者から取り出した癌細胞が c-Kit キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Kit キナーゼを発現することを確認した後に投与することを特徴とする、請求項 7 ～ 9 いずれか 1 項に記載の抗癌剤。

11. 請求項 1 ～ 6 いずれか 1 項に記載の c-Kit キナーゼ阻害剤を有効成分とする、肥満細胞症、アレルギーまたは喘息の治療剤。

12. c-Kit キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Kit キナーゼを発現する癌を治療する抗癌剤の製造のための、請求項 1 ～ 6 いずれか 1 項に記載の c-Kit キナーゼ阻害剤の使用。

13. c-Kit キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Kit キナーゼを発現する癌が、急性骨髄性白血病、肥満細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、辜丸腫瘍、卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、神経芽細胞腫または大腸癌である、請求項 12 に記載の使用。

14. c-Kit キナーゼを過剰発現する、または変異型 c-Kit キナーゼを発現する癌が、急性骨髄性白血病、小細胞肺癌または GIST である、請求項 12 に記載の使用。

15. 肥満細胞症、アレルギーまたは喘息の治療剤の製造のための、請求項 1 ～ 6 いずれか 1 項に記載の c-Kit キナーゼ阻害剤の使用。

図1

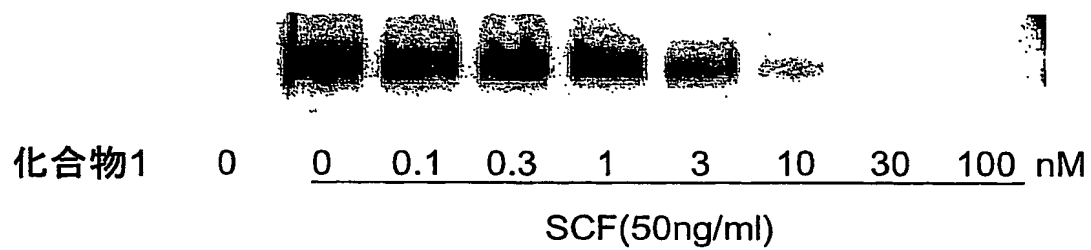


図2

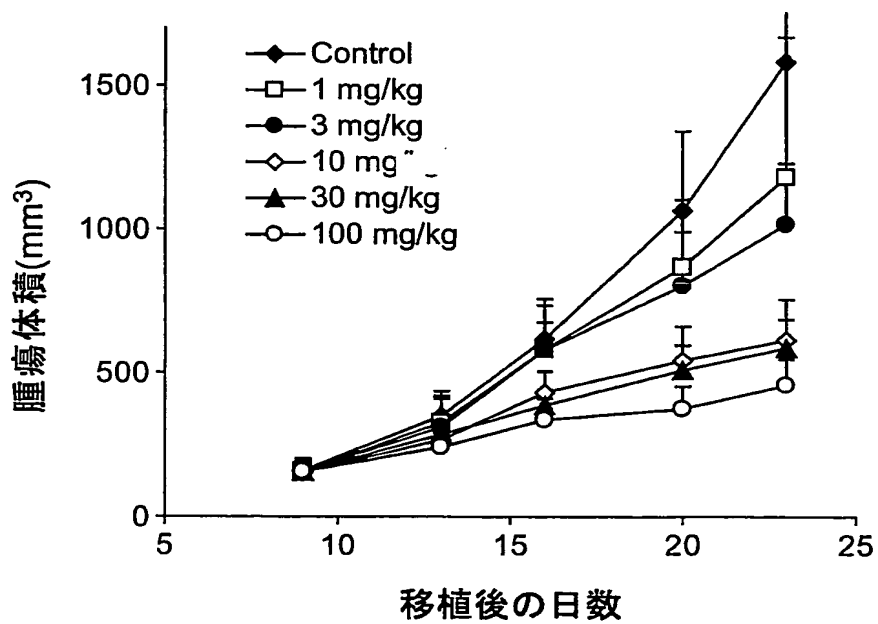
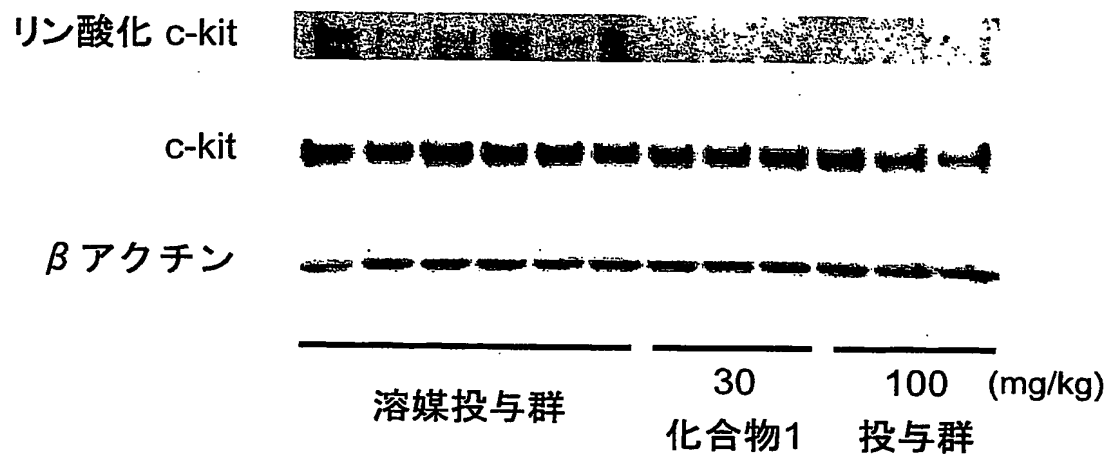


図3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003087

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/47, A61P35/00, 3/04, 37/08, 11/06, 43/00,
C12N9/99//C07D215/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/47, A61P35/00, 3/04, 37/08, 11/06, 43/00, C12N9/99,
C07D215/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/032872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), Full text; particularly, Claims; examples & EP 1415987 A1 & US 2004/053908 A1 & AU 2001095986 A	1-15
X	WO 00/43366 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 27 July, 2000 (27.07.00), Full text; particularly, Claims & JP 2003/286263 A & EP 1153920 A1 & CA 2361057 A	1-10, 12-14
P, X	WO 2004/039782 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 13 May, 2004 (13.05.04), Full text; particularly, Claims (Family: none)	1-10, 12-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 June, 2004 (22.06.04)

Date of mailing of the international search report
13 July, 2004 (13.07.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K31/47, A61P35/00, 3/04, 37/08, 11/06, 43/00, C12N9/99 // C07D215/48			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K31/47, A61P35/00, 3/04, 37/08, 11/06, 43/00, C12N9/99, C07D215/48			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	WO 02/032872 A1 (エーザイ株式会社) 2002.04.25 全文、特に特許請求の範囲および実施例参照 &EP 1415987 A1 &US 2004/053908 A1 &AU 2001095986 A	1-15	
X	WO 00/43366 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2000.07.27 全文、特に特許請求の範囲参照 &JP 2003/286263 A &EP 1153920 A1 &CA 2361057 A	1-10, 12-14	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 22.06.2004		国際調査報告の発送日 13.7.2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 榎本 佳予子	4 P 9638
		電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 2004/039782 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2004.05.13 全文、特に特許請求の範囲参照。 (ファミリーなし)	1-10, 12-14

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.